

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-044476
 (43)Date of publication of application : 15.02.2000

(51)Int.CI. A61K 31/445
 A61K 9/70
 A61K 47/22

(21)Application number : 10-250294 (71)Applicant : TOKO YAKUHIN KOGYO KK
 (22)Date of filing : 31.07.1998 (72)Inventor : MATSUZAKI KENSHIRO
 KOBAYASHI KOICHI
 IMOTO SHIGERU

(54) FENTANYL-CONTAINING PERCUTAOUSLY ABSORBABLE ADMINISTRATION MATRIX TYPE PATCH

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a newly prepared fentanyl-containing percutaneously absorbable administration matrix type patch including fentanyl or a salt thereof, having easiness for administration and control of adjustment of dosage and also, short percutaneous absorption delay time (time for cutaneous permeation rate to reach its steady state) (within 4 h) and capable of stably maintaining its effects by keeping stable blood concentrations.

SOLUTION: This fentanyl-containing percutaneous absorbable administration matrix type patch is obtained by including fentanyl or a salt thereof in a tacky base consisting of a hydrophobic tack agent, a hydrophilic tack agent and N-methyl-2-pyrrolidone. This patch exhibits the percutaneously absorbable delay time for the drug of within 4 h. In the patch, fentanyl or a salt thereof is compounded at 1-10 wt.%; the hydrophobic tack agent at 10-50 wt.%; the hydrophilic tack agent at 5-30 wt.%; and N-methyl-2-pyrrolidone at 2-10 wt.%.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 02.07.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-44476

(P2000-44476A)

(43)公開日 平成12年2月15日 (2000.2.15)

(51)Int.Cl.
A 61 K 31/445
9/70
47/22

識別記号
AAH
AAQ
3 4 1
47/22

F I
A 61 K 31/445
9/70
47/22

マークド (参考)
4 C 0 7 6
4 C 0 8 6
3 4 1
E

審査請求 未請求 請求項の数4 書面 (全8頁)

(21)出願番号

特願平10-250294

(71)出願人 391031247

東光薬品工業株式会社

東京都足立区新田3丁目8番19号

(22)出願日

平成10年7月31日 (1998.7.31)

(72)発明者 松崎 審志郎

東京都足立区新田3丁目8番19号 東光薬品工業株式会社内

(72)発明者 小林 浩一

東京都足立区新田3丁目8番19号 東光薬品工業株式会社内

(74)代理人 100089912

弁理士 押本 泰彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 フェンタニル含有経皮吸収投与マトリックス型貼付剤

(57)【要約】

【課題】 フェンタニル又はその塩を含有し、投与方法が容易であり、投与量の調整制御が簡単であると共に経皮吸収遮延時間（皮膚透過速度が定常状態に達するまでの時間）が短く（4時間以内）、且つ安定した血中濃度を維持することにより安定的に効果を持続することが可能な新規処方のフェンタニル含有経皮吸収マトリックス型貼付剤を提供することを目的とする。

【解決手段】 フェンタニル又はその塩を疎水性粘着剤、親水性粘着剤及びN-メチル-2-ビロリドンからなる粘着性基剤に含有させ、前記薬物の経皮吸収遮延時間が4時間以内であるフェンタニル含有経皮投与マトリックス型貼付剤及び前記貼付剤においてフェンタニル又はその塩が1～10重量%、疎水性粘着剤が10～50重量%、親水性粘着剤が5～30重量%及びN-メチル-2-ビロリドンが2～10重量%となるように配合したフェンタニル含有経皮投与マトリックス型貼付剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 フェンタニル又はその塩を疎水性粘着剤、親水性粘着剤及びN-メチル-2-ピロリドンからなる粘着性基剤に含有させ、前記薬物の経皮吸収遅延時間が4時間以内であることを特徴とするフェンタニル含有経皮投与マトリックス型貼付剤。

【請求項2】 フェンタニル又はその塩が1~10重量%、疎水性粘着剤が10~50重量%、親水性粘着剤が5~30重量%及びN-メチル-2-ピロリドンが2~10重量%となるように配合したことを特徴とする請求項1記載のフェンタニル含有経皮投与マトリックス型貼付剤。

【請求項3】 フェンタニルの塩がクエン酸フェンタニルであることを特徴とする請求項1又は2記載のフェンタニル含有経皮投与マトリックス型貼付剤。

【請求項4】 疎水性粘着剤が、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体であり、親水性粘着剤がポリビニルピロリドンであることを特徴とする請求項1乃至3に記載のフェンタニル含有経皮投与マトリックス型貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、フェンタニル（化学名：N-(1-フェネチル-4-ビペリジル)プロピオニアリド又はその塩を含有し、皮膚透過性に優れた経皮投与マトリックス型貼付剤に関するものであり、麻酔や鎮痛の効果を持続させることを目的とした治療に使用されるものである。

【0002】

【従来の技術】 フェンタニルは又はその塩は、鎮痛効果の高い薬物として知られているが、生物学的半減期が短いことから効果の持続性がなく、手術時や術後の点滴静注での利用方法しかなく、癌性疼痛のような長期にわたる疼痛に対しては有効な投与方法はなかった。米国では、フェンタニル塩基を含む持続性のリバーサル型のパッチ製剤（商品名：DURAGESIC）が市販されているが、投与量（投与速度）の制御に難点がある。すなわち投与量を制御する場合、構造上の制約から製剤一枚当たりの投与量の整数倍での制御のみであり、細かな制御はできない。また1回の貼付時間が72時間（3日間）と長く、入浴などの制限など患者のクオリティ・オブ・ライフ（QOL）の面を考えると好ましいものではなかった。また経皮吸収遅延時間（ラグタイム：皮膚透過速度が定常状態に達するまでの時間）が8時間（4時間迄は殆ど透過せず、4時間~8時間で透過速度が上昇してくる）と長い為、Journal of Pain Management Vol. 7 No. 3 (Suppl) April 1992 "Transdermal Fentanyl" Clinical Pharmacologyに、初回投与で静脈内注射した後に維

持療法として使用されており、治療法が煩雑であることからコンプライアンスの面からもより簡便な投与剤型である経皮吸収マトリックス型貼付剤の開発が望まれている。クエン酸フェンタニルは非水系基剤に対する溶解度が極めて低いために非水系基剤の経皮投与テープ剤では薬物の皮膚透過性が非常に低く、臨床応用は不可能とされていた。

【0003】 一方これらの欠点を解決する手段として経皮吸収マトリックス型貼付剤による試みがなされている。例えばフェンタニル又はその塩、粘着剤（ポリイソブチレン及びスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体）及び酢酸ナトリウムを含有してなるフェンタニル含有経皮投与テープが発明されている（特開平10-45570号）。この製剤は、クエン酸フェンタニルを酢酸ナトリウムによりイオン対の形成を介して皮膚透過性を向上させる製剤であるが、経皮吸収遅延時間の面では満足のいくものではない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 そこで、かかる従来技術の欠点に鑑みられたもので、その目的とするところは、フェンタニル又はその塩を含有し、投与方法が容易であり、投与量の調整制御が簡単であると共に経皮吸収遅延時間（皮膚透過速度が定常状態に達するまでの時間）が短く（4時間以内）、且つ安定した血中濃度を維持することにより安定的に効果を持続することが可能な新規処方のフェンタニル含有経皮吸収マトリックス型貼付剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち本発明者達は銳意検討した結果、疎水性粘着剤及び親水性粘着剤並びに溶解補助剤としてN-メチル-2-ピロリドンを添加した粘着性基剤にフェンタニル又はその塩を配合することにより、該薬物の経皮透過性が持続的で極めて良好であり、しかも経皮吸収遅延時間（ラグタイム）が短い経皮吸収投与型貼付剤を見いだし、本発明を完成させたものである。フェンタニル又はその塩は、1~10重量%、疎水性粘着剤は10~50重量%、親水性粘着剤は5~30重量%、溶解補助剤であるN-メチル-2-ピロリドンは、2~10重量%含有させるのが好ましい。フェンタニル又はその塩はその配合量が1重量%未満の場合は、経皮投与マトリックス型貼付剤として十分な皮膚透過性を得られず、10重量%を越えると粘着剤層の物性に悪影響を及ぼす。フェンタニルの塩としてはクエン酸フェンタニルを使用するのが好ましい。疎水性粘着剤は、(A-B)_n-A型弾性重合体を使用するが、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体（シェル化学製のカリフレックスTR-1101）、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体（シェル化学製カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111）を使用するが、スチレン-イソブレン-スチ

レン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体（シェル化学製のカリフレックスTR-1101）、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体（シェル化学製カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111）を使用するが、スチレン-イソブレン-スチ

レンブロック共重合体が好適に使用される。親水性粘着剤は、特に限定されるものではないが、ポリビニルビロリドンを使用するのが好ましい。その場合粘着剤層全体の重量に対して5~30重量%の割合で配合する。配合量が5重量%未満の場合は、経皮投与マトリックス型貼付剤として十分な皮膚透通性を得ることができず、また30重量%を超えると粘着剤層の物性に悪影響を及ぼす。

【0006】本発明のフェンタニルマトリックス型貼付剤の粘着層には、N-メチル-2-ビロリドンがフェンタニル又はその塩の溶解補助剤として2~10重量%配合されるが、2重量%未満では粘着剤層に均一にフェンタニル等を溶解分散させることができず、10重量%を越えると粘着剤層の物性に悪影響を及ぼす。

【0007】本発明の製剤の粘着剤層には、上記以外にも必要に応じて吸収促進剤を配合することもできる。吸収促進剤としては、経皮吸収促進効果が認めている物質であれば、いずれでもよい。例えば炭素数7以上の高級脂肪酸エステル、高級脂肪族アルコールとしては炭素数6~18の脂肪酸と炭素数1~20のアルコールから得られる高級脂肪酸エステル又は高級脂肪族アルコールが使用される。このような高級脂肪酸エステル又は高級脂肪族アルコールを形成し得る炭素数6~18の脂肪酸としては、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸などが挙げられる。炭素数1~20のアルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソブロパノール、ブタノール、ヘキサンノール、ペンタノール、ヘプタノール、オクタノール、デカノール、セタノールなどが挙げられる。高級脂肪酸エステルとしては、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチルなどがあり、高級脂肪族アルコールとしてはミリスチルアルコール、オレイルアルコールなどがある。これら脂肪酸エステル及び/又は脂肪族アルコールのうち一種又は二種以上の組み合わせでもよい。また從来技術で使用されている経皮吸収促進剤である酢酸ナトリウムをフェンタニル又はその塩と酢酸ナトリウムの配合重量比が1:0.01~0.1の範囲において添加してもよい。

【0008】経皮吸収型貼付剤に使用する粘着性基剤層は、粘着性が低いので、製剤に粘着性を付与するために粘着剤層に粘着付与剤を添加してもよい。例えばロジン誘導体（例：ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル）、脂環族飽和炭化水素樹脂、ポリテルペン樹脂などが挙げられる。粘着付与剤は、本発明の製剤の粘着剤層全体の重量に対して10~60重量%の割合で配合されることが望ましい。

【0009】本発明の経皮投与マトリックス型貼付剤の粘着性の調整や加工性を向上するためには、粘着性基剤

層に軟化剤を添加してもよい。軟化剤としては、例えば石油系炭化水素（流動パラフィン）、クロタミン、N-メチル-2-ビロリドン、液状ゴム、（例えばポリブテン、液状イソブレンゴム）、液状ポリブテンゴム等が挙げられる。軟化剤は、本発明の粘着剤層全体の重量に対して10~60重量%の割合で配合することが望ましい。

【0010】上記組成からなる粘着剤層は、いずれの方法によても製造することができる。例えば、溶解法により製造する場合は、配合される粘着剤を有機溶媒に溶解し、他の成分を添加した後に均一に攪拌し、支持体に展延し、乾燥後に本製剤を得ることができる。また熱可塑性のある粘着剤の場合は高温で粘着剤を溶解させた後、他の成分を添加した後、均一に攪拌し支持体に展延して本製剤を得ることができる。

【0011】また本発明の経皮投与マトリックス型貼付剤は、粘着剤層の組成が上記のような組成であれば、その他の層やそれらを構成する成分には特に限定されず、いずれの層から構成されるものであってもよい。例えば本発明の経皮投与マトリックス型貼付剤は、粘着剤層の他支持体層、剥離ライナー層等から構成されるが、支持体としてはテープ剤やパッチ剤等の貼付剤に通常使用される支持体が用いられる。このような支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート（PET）、可塑性酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどが考えられる。これらは、例えば炭層のシート（フィルム）や二層以上の積層（ラミネート）体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や不織布を利用してもよい。

【0012】粘着性基剤層の厚みは貼付剤の柔軟性、得られた粘着性基剤層の粘着力に関係する。ヒト皮膚に貼付する時は、十分な粘着力を付与するために該粘着性基剤層の厚みは最低でも10ミクロンは必要であり、好ましくは20ミクロン以上である。一方この粘着性基剤層の厚みが増加すると薬物濃度低下並びに薬物の粘着性基剤層表面への移動速度が低下するため薬物利用率も低下する。また溶媒法で製造する場合には残留溶媒が増加して皮膚刺激性が悪化し、カブレの要因となる。かかる理由から粘着性基剤層の厚みは200ミクロン以下となる。好ましくは100ミクロン以下である。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明を具体的な実施例に従って詳細に説明する。下記の表1~表3に示す配合からなる疎水性粘着（スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体及び親水性粘着剤（ポリビニルビロリドン）並びに溶解補助剤（N-メチル-2-ビロリドン）等を有機溶媒に溶解し、さらに他の成分を添加した後に、均一

に攪拌し支持体に所定の厚さに展延し、乾燥後に実施例1～9の製剤を得る。比較例1～3は、親水性粘着剤を添加しないもので場合によって吸収促進剤である酢酸ナトリウムを添加したもので製剤を作成した。尚、薬剤としてクエン酸フェンタニルを使用した。かかる製剤について、以下に示す試験方法に基づき薬物の濃度を測定し経皮吸収遅延時間（ラグタイム）、定常皮膚透過速度（Flux）、累積透過量を測定したものを表1～3に示した。

【0014】試験方法

購入した凍結ヒト皮膚を融解させ真皮側の脂肪層を除去した後、真皮側がレセプターとなるように、37°Cの水をマグネット攪拌子の入ったレセプター槽の外周部に循^{*}

表1

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
フェンタニル	2.5	2.5	5.0	2.5
S-I-S	25.0	25.0	22.8	25.0
ロジンエステル	34.5	34.5	34.2	24.0
ボリビニルビロドン	30.0	30.0	30.0	24.5
N-メチル-2-ビニルビン	8.0	8.0	8.0	8.0
ジスチン酸イソブロピル	—	—	—	10.0
酢酸ナトリウム	—	—	—	—
厚み（ミクロン）	85	40	40	85
ラグタイム	2.36	1.40	2.33	3.00
Flux	0.39	0.40	0.61	0.58
透過量（12時間）	2.99	4.02	5.61	4.79
透過量（24時間）	8.41	8.89	12.65	11.53
透過量（72時間）	26.08	27.98	41.51	39.63

【0016】

表2

	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8
フェンタニル	2.5	5.0	2.5	2.5
S-I-S	25.0	22.5	37.75	37.75
ロジンエステル	24.5	24.5	37.75	37.75
ボリビニルビロドン	30.0	30.0	15.0	15.0
N-メチル-2-ビニルビン	8.0	8.0	5.0	5.0
ジスチン酸イソブロピル	10.0	10.0	2.0	2.0
酢酸ナトリウム	—	—	—	—
厚み（ミクロン）	40	40	85	40
ラグタイム	2.03	3.14	2.64	1.69
Flux	0.63	0.92	0.50	0.49
透過量（12時間）	6.00	8.11	4.41	4.30
透過量（24時間）	13.47	18.24	10.32	10.78
透過量（72時間）	44.06	63.65	34.55	33.22

【0017】

* 環させた2-チャンバーセルに接着した。この角質層側に実施例1～9及び比較例1～3で得られたマトリックス型貼付剤を貼付し、レセプター槽に37°Cの精製水2.5mL入れ、マグネット攪拌装置によりレセプター液の攪拌を行った。試験開始後72時間にわたり所定時間毎にレセプター液2.0mLを接取し、その後に新たなレセプター液2.0mLを補充した。接取したレセプター液を高速液体クロマトグラ法により薬物濃度を測定した。測定したフェンタニル量に基づき、ヒト皮膚における定常状態皮膚透過速度（Flux）及びラグタイムを算出した。

【0015】

表3

	実施例9	比較例1	比較例2	比較例3
フェンタニル	5.0	2.5	2.5	2.5
S-I-S	35.25	38.90	47.50	48.0
ロジンエステル	37.25	53.60	48.75	49.25
ボリビニルビロドン	15.0	—	—	—
N-メチ-2-ビ-ロドン	5.0	5.0	—	—
ジスチン酸イカブピル	2.0	—	—	—
酢酸ナトリウム	—	—	1.25	0.25
厚み(ミクロン)	40	85	85	85
ラグタイム	2.68	6.09	6.94	4.59
F lux	0.79	0.14	0.53	0.39
透過量(12時間)	7.77	0.40	2.10	2.23
透過量(24時間)	15.95	2.39	8.31	7.52
透過量(72時間)	55.18	8.66	34.53	25.73

【0018】

【発明の効果】以上述べたように本発明にかかる経皮投与マトリックス型貼付剤によれば、従来のものにはない4時間以内の経皮吸收遅延時間の製剤を得ることができると共にフェンタニル又はその塩が短時間で皮膚を透過し持続的に吸收されるために、経口投与が困難な疼痛患者の有力な治療手段となる。また点滴注射による持続投与法に比較して患者の負担の軽減をはかることができる。また投与量も製剤を裁断することにより、患者の状態(例えば症状、年齢、体重、性別)に応じて容易に調節することが可能となる。また本発明にかかる製剤は従来皮膚透過性が非常に低いとされていたケン酸フェンタニルに関して臨床応用を可能とすることができます。*

*【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1乃至3と比較例1との累積透過量を示す0~72時間のタイムチャートである。

【図2】 実施例1乃至3と比較例1との累積透過量を示す0~12時間のタイムチャートである。

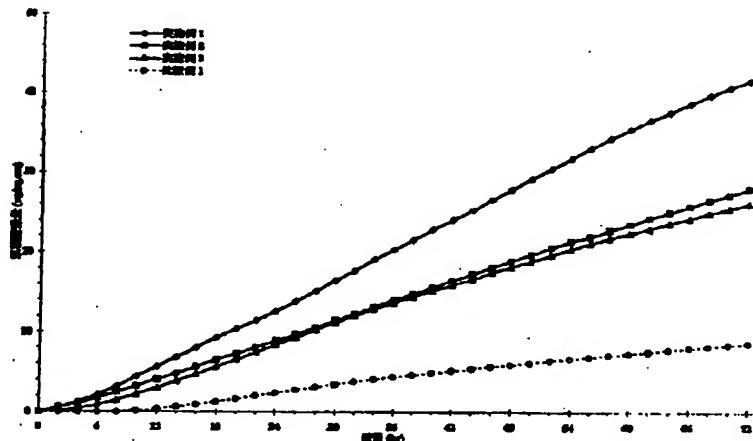
【図3】 実施例4乃至6と比較例2との累積透過量を示す0~72時間のタイムチャートである。

【図4】 実施例4乃至6と比較例2との累積透過量を示す0~12時間のタイムチャートである。

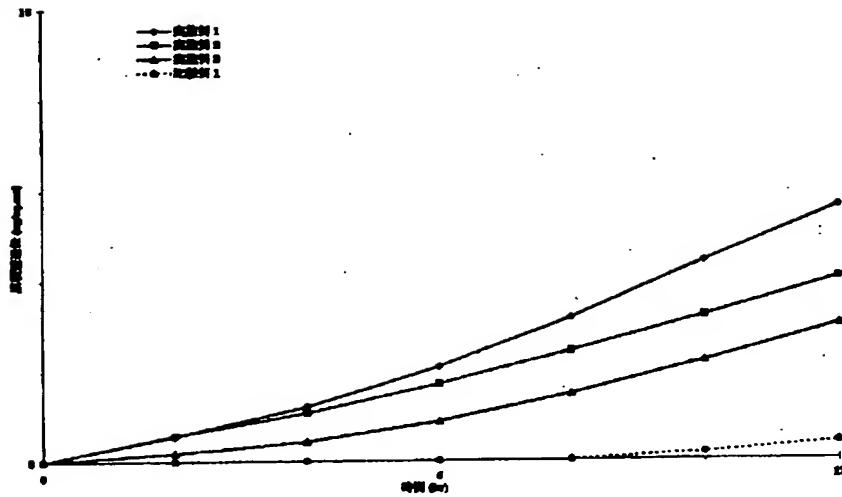
【図5】 実施例7乃至9と比較例3との累積透過量を示す0~72時間のタイムチャートである。

【図6】 実施例7乃至9と比較例3との累積透過量を示す0~12時間のタイムチャートである。

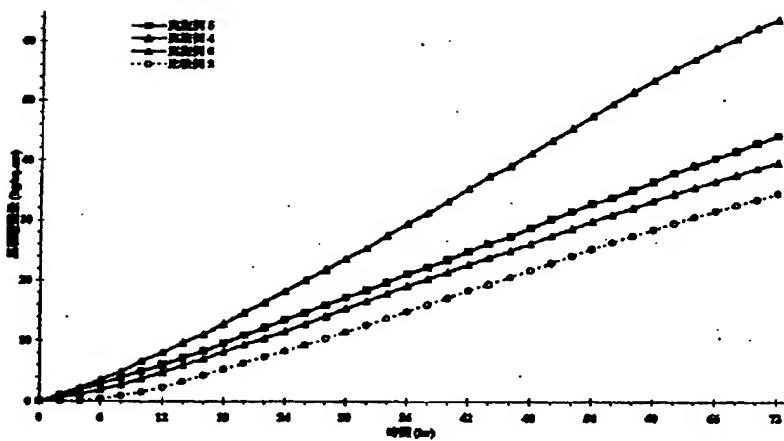
【図1】



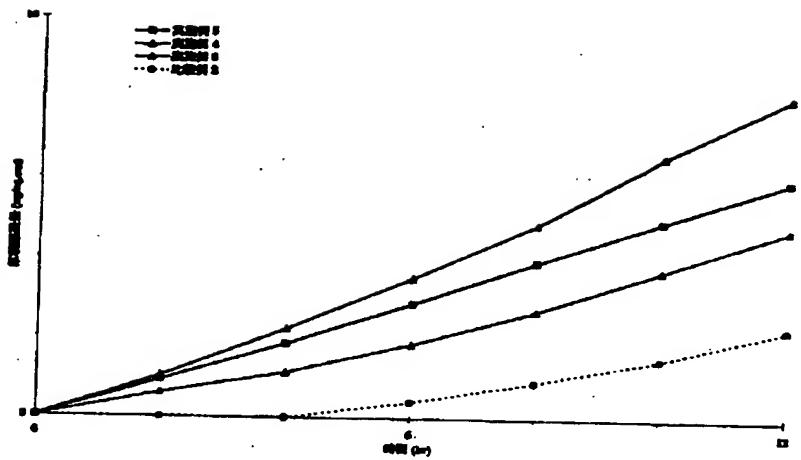
【図2】



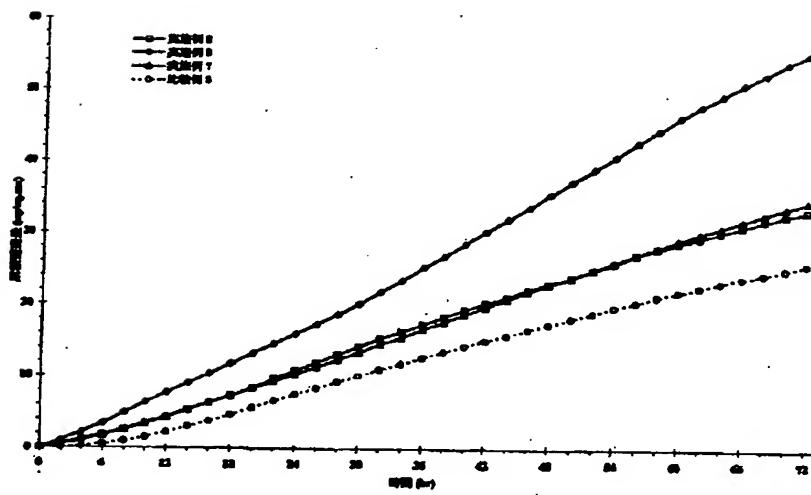
【図3】



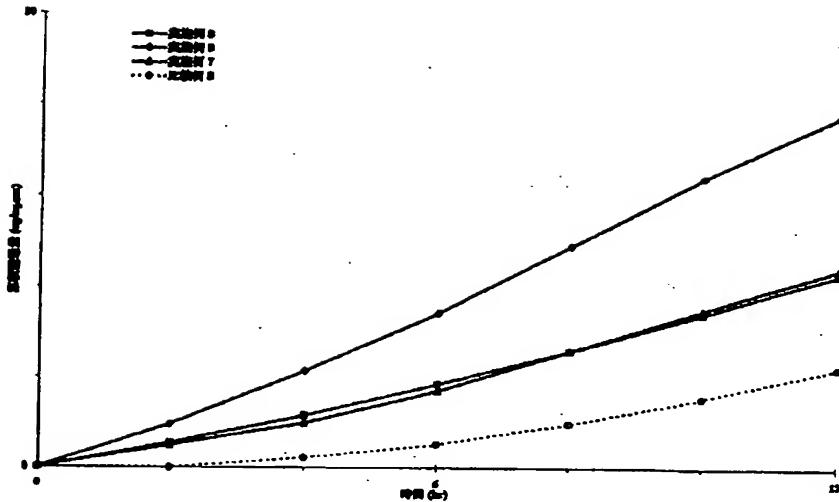
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(72)発明者 井本 繁

東京都足立区新田3丁目8番19号 東光葉
品工業株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA74 BB31 CC01 DD41 DD41A
DD45A DD60A EE04A EE16A
EE48A EE55A FF31 FF68
4C086 AA01 AA02 BC08 BC21 GA14
MA03 MA05 MA32 MA63 NA10
NA12 ZA08 ZA21

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.